

Ueber die milchsauren Salze und den Zustand des Harnstoffs im Harn des Menschen und einiger Thiere;

von
Cap und Henry.

I.

Wir hatten im vorigen Jahre Gelegenheit, einen abnormen Harn zu untersuchen, der unter anderm eine weit geringere Menge von milchsauren Salzen und Harnstoff enthielt als gesunder. Wir glaubten, daß der abnorme Zustand des Harns und der Secretionsorgane dieser Flüssigkeit von der Abwesenheit dieser beiden Bestandtheile abhängen könne, und hatten die Idee, sie künstlich zu combiniren, um vielleicht ein für analoge Krankheiten neues Heilmittel zu erhalten. Dieses war der Ausgangspunct unserer Arbeit.

Das verbreitete Vorkommen der Milchsäure in der thierischen Oekonomie, ihr Verschwinden bei gewissen Krankheiten, womit auch die Secretionen sich verändern und verdicken, und Harnsteine und andere Concretionen, meist aus Phosphaten bestehende, sich erzeugen, beweist genügend die wichtige Rolle, welche die Milchsäure in der thierischen Oekonomie ausführt. In der That, die erdigen Phosphate sind in dieser Säure leicht, auflöslich; dieser Umstand läßt eine natürliche Erklärung der aus Phosphaten bestehenden Concretionen zu und zeigt die Nothwendigkeit der Gegenwart der Milchsäure in den Flüssigkeiten des Organismus.

Eingenommen von dem Gedanken, den Secretionsorganen des Harns die beiden Bestandtheile, die demselben in gewissen Krankheiten fehlen, wieder zuzuführen, ver-

suchten wir eine künstliche Verbindung von Harnstoff und Milchsäure darzustellen.

Läßt man Harn bis auf $\frac{1}{8}$ Rückstand abdampfen, so setzt sich daraus eine Menge der darin gelösten Salze ab. Die davon abfiltrirte Flüssigkeit ist braun, sauer, und Alkohol von 40° scheidet daraus kleine krystallinische Körnchen ab, die aufgelöst und durch Kohle gereinigt, prismatische, hygroskopische und sauer reagirende Krystalle liefern. Werden diese Krystalle mit Zinkoxydhydrat und Alkohol von 36° behandelt, so erhält man milchsaures Zinkoxyd, welches zwar in Wasser löslich, in der spirituösen Flüssigkeit aber unlöslich ist. Die von dem milchsauren Zinkoxyde abfiltrirte Flüssigkeit liefert sehr reinen nicht hygroskopischen Harnstoff. Es ist sonach augenscheinlich, daß die durch die einfache Concentration des von den früher ausgeschiedenen Salzen getrennten Harns erhaltenen körnigten Krystalle vorzüglich milchsaurer Harnstoff sind.

Da wir uns nun überzeugt hatten, daß im *menschlichen Harn* der Harnstoff nicht im freien Zustande, sondern in Verbindung mit Harnsäure existire, so versuchten wir auch den Harn einiger Thiere in dieser Beziehung.

Der Harn von *Kühen* wurde bis auf $\frac{1}{2}$ eingeeengt, der braune zähe Rückstand kalt mit Alkohol von 35° behandelt, die Auflösung von dem entstandenen Niederschlage von Hippursäure und Alkalicarbonaten getrennt, und verdunstet. Es wurden nadelförmige Krystalle erhalten, die eine Verbindung waren von Hippursäure und Harnstoff, oder *hippursaurer Harnstoff*. Durch Salpetersäure lieferten sie salpetersauren Harnstoff und Hippursäure. Durch Kochen mit Chlorwasserstoffsäure bildete sich, unter Entwicklung eines moschusartigen Geruchs,

ein brauner harzartiger Körper, der durch Auflösen in kochendem Wasser und Verdunsten schöne Krystalle von Hippursäure gab.

Pferdeharn gab dieselben Resultate, wie *Kuhharn*.

Wir versuchten nun die Excremente von *Boa Constrictor*. Die Masse wurde mit etwas Baryt und Wasser angerieben, mäßig getrocknet und mit Alkohol von 40° behandelt; das Filtrat hinterliefs nach Verdunsten einen Rückstand, der durch Salpetersäure in salpetersauren Harnstoff verwandelt wurde, woraus wir den Harnstoff durch kohlenaures Kali und absoluten Alkohol abschieden. Die Gegenwart des Harnstoffs in den Excrementen der Reptilien war bis jetzt noch nicht angezeigt. Es war also *harnsaurer Harnstoff* in diesen Excrementen enthalten.

Die Excremente von *Tauben* und *Kanarienvögeln* auf dieselbe Weise behandelt, gaben ebenfalls harnsauren Harnstoff zu erkennen.

Aus diesen Thatsachen läßt sich folgern, daß der Harnstoff im Harn nicht im freien Zustande existirt, daß dieser Stoff im Harn des Menschen und der fleischfressenden Thiere mit Milchsäure, in dem der Wiederkäuer mit Hippursäure und in dem der Vögel und Reptilien mit Harnsäure verbunden ist *).

II.

Nach diesen Thatsachen sind wir von der Wichtigkeit des milchsauen Harnstoffs überzeugt und kommen auf das Studium und die Darstellung dieser Substanz zurück.

Die Milchsäure bildet sich bekanntlich in allen Flüssigkeiten, welche der Schleimgährung unterliegen und sauer werden, wie im Saft der Runkelrüben, der sauren

*) Eine Bestätigung hierzu liefert die in diesem Bande S. 64 mitgetheilte Untersuchung des Elephantenharns. Br.

Massen von Reis- und Stärkmehl, in Schleimauflösungen und Milch. Wir haben letztere zur Darstellung der Milchsäure gewählt. Saure Milch wurde zum Kochen erhitzt, der geronnene Käsestoff und Eiweißstoff durch Coliren entfernt, die Flüssigkeit durch Eiweiß geklärt, filtrirt, zur Syrupsdicke verdunstet, dann mehrere Tage hingestellt, der Milchzucker durch Auskristallisiren entfernt, und aus der davon abgesonderten sehr sauren Flüssigkeit der Rest desselben durch Vermischen mit Alkohol von 33 ° entfernt. Die abfiltrirte spirituöse Flüssigkeit läßt man mehrere Tage unter Umrühren und mäßigem Erwärmen mit Zinkoxydhydrat in Berührung, es bildet sich *milchsaures Zinkoxyd*, die darüber stehende Flüssigkeit gießt man ab und kocht den Bodensatz mit der achtfachen Menge Wasser und etwas Thierkohle, filtrirt, verdunstet und läßt das Salz krystallisiren. Es erscheint in schönen Krystallen von säuerlich styptischem Geschmack, in Alkohol ist es sehr wenig löslich, in heißem Wasser mehr als in kaltem.

Milchsauren Kalk kann man ebenfalls direct bereiten, wenn die von den letzten Portionen des Milchzuckers getrennten geistigen Flüssigkeiten mit gelöschem Kalk oder mit Kreide behandelt werden; von der abfiltrirten Auflösung destillirt man den Alkohol ab und überläßt den syrupsartigen Rückstand der Ruhe, er wird krystallinisch warzenförmig, man läßt ihn abtröpfeln, ausdrücken, mit kochendem Wasser und Thierkohle behandeln und die filtrirte Auflösung krystallisiren. Das Salz bildet kleine, milchweifse, zwischen den Zähnen knisternde etwas bitter schmeckende Krystalle, die beim Erhitzen zu einer anscheinend resinösen Materie werden, die befeuchtet wieder wie zuvor krystallisirt. Der milchsaure Kalk ist löslicher in kaltem Wasser als in

heißem; mit Schwefelsäure braust er etwas auf, wird schwarz und entwickelt einen Geruch nach Reinettenäpfeln. Essigsäure Salze entwickeln unter diesen Umständen bekanntlich Essigsäure.

Der *milchsaure Baryt* krystallisirt nicht, obwohl Pelouze und J. Gay-Lussac dieses angeben; er bildet eine in Wasser und Alkohol sehr lösliche gummiartige Masse. Den milchsauren Baryt und -Kalk benutzt man zur Darstellung der Milchsäure. Zu den bekannten Eigenschaften dieser Säure wollen wir noch hinzufügen, daß sie durch Behandeln mit flohbraunem Bleioxyd oder mit Barymsuperoxyd sich zum Theil in Oxalsäure verwandelt; durch Chlorichtsäure und chlorichtsäure Salze geht die Bildung der Oxalsäure sehr rasch vor sich, diese wird aber schnell weiter zersetzt, wie das Aufbrausen von entwickelter Kohlensäure beweiset.

Die Milchsäure löst den feuchten phosphorsauren Kalk, die daraus bestehenden Concretionen, so wie den Weinstein der Zähne rasch auf.

Zur Darstellung des *milchsauren Harnstoffs* bereitet man erst Milchsäure aus milchsaurem Kalk. 100 bei 120° C. getrockneter milchsaurer Kalk werden in 200 warmem Wasser gelöst, die 41 reiner krystallisirter und trockener Oxalsäure enthalten. 100 Th. der darauf filtrirten Auflösung sind gleich 75 Th. Milchsäure in den Salzen. Man setzt darauf 73 Th. reinen trocknen Harnstoff hinzu, und läßt verdunsten und krystallisiren. Doch ist es vorzuziehen, den milchsauren Harnstoff durch Doppelzersetzung mittelst oxalsaurem Harnstoff und milchsaurem Kalk oder mittelst schwefels. Harnstoff und milchs. Baryt darzustellen.

Der *oxalsäure Harnstoff* ist von Berzelius be-

schrieben und besteht aus 62,56 Harnstoff und 37,44 Oxalsäure. Man stellt dies Salz dar durch Auflösen eines Gemenges von 10 trockenem Harnstoff und 60 bei 120 ° getrockneter Oxalsäure in 6 bis 800 reinem Wasser, und läßt verdunsten und krystallisiren. Auch kann man es erhalten, wenn man den eingeengten und vom mikrokosmischen Salz befreiten Harn mit Oxalsäure behandelt, welche den milchsauren Harnstoff des Harns zersetzt; man läßt krystallisiren und das Product durch Behandeln mit Thierkohle und Umkrystallisiren reinigen.

Der *schwefelsaure Harnstoff* wird dargestellt durch Behandeln eines Gemenges von 100 oxalsaurem Harnstoff mit 125 schwefels. Kalk, mit wenig Wasser; man erhitzt, setzt die 4 — 5fache Menge Alkohol von 36 ° zu, und erhält durch Verdunsten der filtrirten Flüssigkeit den schwefelsauren Harnstoff in körnigen oder nadelförmigen Krystallen, von einem frischen stechenden Geschmack.

Der im Harn enthaltene milchsaure Harnstoff ist schwer zu isoliren, theils wegen des großen Ueberschusses an Milchsäure, welchen der Harn enthält, theils wegen der großen Löslichkeit des Salzes und dessen außerordentlicher Flüchtigkeit, weshalb man sehr weit, aber sehr vorsichtig concentriren muß.

Um eine ohngefähre Bestimmung über die Menge dieses Salzes im Harn zu erhalten, wurde ein Kilogr. Harn bis zur Syrupsdicke verdunstet, nach Entfernen der ausgeschiedenen Salze die Flüssigkeit mit kohlens. Kalk behandelt, um die freie Säure zu neutralisiren, dann verdunstet, und die krystallinische Masse mit einem Gemenge von 2 Alkohol von 33 ° und 1 Aether unter mehrtägiger Einwirkung ausgezogen. Man erhielt aus dem Auszuge 18 Grn. milchsauren Harnstoff. Diese

Menge ist weniger als die des Harnstoffs im normalen Harn 2,7 — 3 Proc.), was unsere Ansicht der Verflüchtigung eines Theils des milchsauren Harnstoffs während der Concentration bestätigen möchte.

Der natürliche wie der künstlich bereitete milchsaure Harnstoff krystallisirt in sechsseitigen zugespitzten Prismen, ist weiß, hygroskopisch, sehr zerfließlich, schmeckt frisch und stechend, ist in Wasser, Alkohol und Aetherweingeist leicht löslich, aber weniger in reinem Aether, beim mäßigen Erhitzen fließt er, schmilzt und sublimirt unzersetzt; in höherer Temp. aber wird er zersetzt und hinterläßt einen kohligen Rückstand. Wenn man den milchsauren Harnstoff mit Zinkoxydhydrat erhitzt, dann mit absolutem Alkohol behandelt, so erhält man eine Auflösung von Harnstoff und einen Rückstand, der durch Auflösen in kochendem Wasser u. s. w. Krystalle von milchsaurem Zinkoxyd giebt.

Diese Methode zur Darstellung des Harnstoffs scheint uns zweckmäßiger als die mittelst Salpetersäure, und die mit gelöschem Kalk, wie uns deshalb angestellte Versuche lehrten.

Der milchsaure Harnstoff besteht aus :

Harnstoff.....	49,61
wasserfreier Milchsäure...	50,39
	<hr/>
	100.

Dieses führt zu der Formel $C_2 H_3 Az^4 O_4 + C_6 H_4 O_4 + H_2 O$.

III.

Nach der Methode der Darstellung des milchsauren Harnstoffs durch Doppeltausch haben wir noch mehrere andere Salze dieser Base dargestellt, so den schwefelsauren, phosphorsauren, chlorwasserstoffsäuren, wein-

steinsäuren, chinasäuren Harnstoff u. a. Man erhält diese Salze am leichtesten durch Behandeln von oxalsäurem Harnstoff mit den Kalksalzen der entsprechenden Säuren und Alkohol. Mehrere derselben sind bei einer mäßigen Wärme flüchtig und werden in einer höheren Temp. zersetzt; alle sind löslich in Wasser und Alkohol und krystallisirbar. Werden die Harnstoffsalze der Einwirkung der Salpetersäure ausgesetzt, so geben sie sauren, salpetersäuren Harnstoff.

Wir wollen hier noch eine Bemerkung anreihen über die Darstellung des Harnstoffs nach der gewöhnlichen Methode. Nachdem man den Harn von den fremden Salzen getrennt und concentrirt hat, läßt man denselben *erkalten* und setzt Salpetersäure hinzu, bei einem gewissen Punkte der Concentration gesteht der salpetersäure Harnstoff in Masse zu kleinen graulich- oder röthlich-weißen perlmutterglänzenden Blättchen, die von denselben getrennte Mutterlauge giebt durch Verdunsten eine neue Krystallisation, ohne merklichen Verlust ist das Ganze aber schwierig zu reinigen. Wir haben nun gefunden, daß wenn man, statt den concentrirten und *abgekühlten*, den eingeeengten noch *warm* gehaltenen Harn mit Salpetersäure behandelt, eine schwache Reaction entsteht, und man dann völlig reine weiße blättrige Krystalle von saurem salpetersäurem Harnstoff erhält; die Menge ist dabei nicht geringer als nach der alten Methode, die mit weit mehr Schwierigkeiten verbunden ist. Es ergiebt sich hieraus, daß das Erkalten des Gemenges keinen Vortheil hat, im Gegentheil, daß man beim Operiren in der Wärme ein Nitrat erhält, woraus sich der reine Harnstoff mit der größten Leichtigkeit isoliren läßt.

Die vorstehenden Versuche, welche nur als der

erste Theil einer Arbeit über die therapeutische Anwendung der Milchsäure, der milchsauren Salze und der Harnstoffsalze anzusehen sind, ergeben:

- 1) Der Harnstoff ist nicht im freien Zustande im Harn enthalten; beim Menschen ist derselbe mit Milchsäure, bei den Wiederkäuern mit Hippursäure, bei den Vögeln und Schlangen mit Harnsäure verbunden.
- 2) Der aus dem Harn des Menschen dargestellte natürliche milchsaure Harnstoff ist identisch mit dem künstlich dargestellten Salze.
- 3) Die Harnstoffsalze lassen sich leicht durch Doppelzersetzung darstellen.
- 4) Die Eigenschaften der Milchsäure lassen hoffen, daß die milchsauren Salze kräftige Heilmittel abgeben werden.

Die Folge unserer Versuche wird die leichte Darstellung der Milchsäure betreffen, um diese Säure und ihre Verbindungen physiologischen und medicinischen Versuchen zu unterwerfen.



Ueber das Cicutin;

von

Gustav Poley.

Im vorjährigen Herbst habe ich mich mit der Abscheidung des Alkaloids der *Cicuta virosa* beschäftigt. Leider aber wurde durch eine zufällige Unvorsichtigkeit das Alkaloid während der Reinigung so verunreinigt, daß ich dasselbe gänzlich verloren geben mußte; zu einer wiederholten Darstellung aber gebrach